






## DE4223360

**Patent number:** DE4223360  
**Publication date:** 1993-04-08  
**Inventor:**  
**Applicant:**  
**Classification:**  
**- international:** A61K31/565; A61L15/44; C08L23/20; C09J7/02;  
C09J11/06; C09J133/08  
**- european:** A61K9/70E; A61K31/565  
**Application number:** DE19924223360 19920716  
**Priority number(s):** DE19924223360 19920716

### Also published as:

 WO9402151 (A1)  
 EP0650359 (A1)  
 SI9300387 (A)  
 FI950165 (A)  
 EP0650359 (B1)

more >>

[Report a data error here](#)

### Abstract of DE4223360

The invention concerns a transdermal therapeutic system containing 17- beta -oestradiol plus, optionally, other active substances, the system having a laminate structure built up on a back film which is substantially impermeable both to the active substances and to water, with one or more matrix films and, optionally, an adhesive film. The system is characterized in that at least one of the matrix films or the adhesive film contains anhydrous 17- beta -oestradiol in crystalline form.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 42 23 360 C 1

⑳ Aktenzeichen: P 42 23 360.7-45  
㉑ Anmeldetag: 16. 7. 92  
㉒ Offenlegungstag: —  
㉓ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 8. 4. 93

㉔ Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 61 L 15/44**  
A 61 K 31/565  
C 09 J 7/02  
C 09 J 11/06  
C 09 J 133/08  
C 08 L 23/20  
// A 61 M 35/00

DE 42 23 360 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉕ Patentinhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,  
5450 Neuwied, DE

㉖ Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 5047  
Wesseling

㉗ Erfinder:

Horstmann, Michael, Dr., 5450 Neuwied, DE;  
Kursawe, geb. Blum, Marion, 5470 Andernach, DE;  
Dzekan, Horst, 5419 Kleinmaischeid, DE

㉘ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

US 48 63 738  
EP 04 21 454 A2

㉙ Transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol und Verfahren zu seiner Herstellung

㉚ Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System enthaltend der Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol und ggf. weitere Wirkstoffe, mit geschichtetem Aufbau auf einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht, einer oder mehrerer Matrixschichten und ggf. einer Klebschicht, gekennzeichnet dadurch, daß mindestens eine der Matrixschichten oder die Klebschicht wasserfreies 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner Form enthält.

DE 42 23 360 C 1

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Abgabe von 17- $\beta$ -Estradiol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe über die Haut an den menschlichen Körper.

Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) sind in der arzneilichen Therapie einer Reihe von Erkrankungen bereits im Markt eingeführt. Auch TTS mit dem Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol sind inzwischen als Therapeutikum für Wechseljahrsbeschwerden, neuerdings auch gegen Osteoporose im Handel und bewähren sich erfolgreich in der Therapie.

Ein Nachteil der dem Stand der Technik entsprechenden Systeme ist die nicht ausreichende Permeationsfähigkeit des Wirkstoffes durch die Haut, die auch durch zahlreiche galenische Maßnahmen des TTS-Designs (Einsatz mehrschichtiger Systeme, Verwendung von Steuermembranen, Variation der Wirkstoffkonzentration, Modifikation der Grundpolymeren etc.) nicht über eine gewisse Grenze, den sogenannten "Sättigungsfluß", hinaus steuerbar ist. Diese Feststellung, daß der transdermale Fluß eines Wirkstoffes aus der festen, fein verteilten Phase heraus auch bei Einsatz stärker lösender Vehikel prinzipiell nicht weiter steuerbar ist, findet sich bereits in den auch heute noch wegweisenden Arbeiten von Higuchi (z. B. T. Higuchi: Physical Chemical Analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. J. Soc. Cosmetic Chem. 11, S. 85—97 (1960)).

Die in EP 04 21 454 beschriebenen Systeme enthalten 17- $\beta$ -Estradiol in einem Acrylatpolymer unter Zusatz von "Kristallisationshemmern" und klebrigmachenden Harzen. Quellstoffe sind zum Schutz vor vorzeitigem Klebkraftverlust enthalten. Allerdings gibt es für viele Wirkstoffe die Möglichkeit, dem TTS bei der Herstellung sogenannte Enhancer (Penetrationsverstärker) zuzusetzen. Es handelt sich hier um in der Regel flüssige Zusatzstoffe, die die Resorptionseigenschaften der menschlichen Haut verbessern und damit die Aufnahme des Wirkstoffes aus einer genügend kleinen TTS-Fläche heraus ermöglichen. Speziell leicht flüchtige Enhancer wie das zum Beispiel für den Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol verwendete Ethanol bergen Probleme der allzu starken Erweichung der Klebschichten von TTS und machen vor allem weitere, raumfordernde Kompartimente im System notwendig, die das TTS unakzeptabel dick werden lassen. Schließlich birgt jeder weitere nichtpolymere Zusatzstoff auch die Gefahr von Unverträglichkeiten auf der Haut, unter Umständen auch von Sensibilisierungen. Unter Zusatz bestimmter weniger flüchtiger, meist aber auch weniger aktiver Enhancer (z. B. Glycerinester, cyclische Amide, Eucalyptol) ist zwar die Herstellung von Matrixsystemen möglich, die den Wirkstoff und die resorptionsverstärkende Komponente in einer oder mehreren monolithischen Schichten enthalten.

US 48 63 738 stellt ein Beispiel von vielen dar, in denen die Applikation von Wirkstoffen, z. B. 17- $\beta$ -Estradiol, zusammen mit einem bestimmten Enhancer (hier Glycerinmonooleat) in einer beliebigen TTS-Matrix in beliebiger Konzentration beansprucht wird. Leider ist nach dem Stand der Technik auch mit solchen TTS keine befriedigende Therapie möglich, da entweder die ausgewählten Enhancer zu schlecht hautverträglich sind oder die Systeme wegen des noch immer zu geringen Flusses durch die Haut unakzeptabel große Flächen aufweisen.

Eine andere (thoretische) Möglichkeit, den Wirkstofffluß durch die Haut zu steigern, besteht darin, mehr

Wirkstoff im TTS molekulardispers aufzulösen, als der Sättigungslöslichkeit entspricht. Mit dem Ausmaß der Übersättigung solcher Systeme steigt in gleichem Maße auch die Permeationsgeschwindigkeit durch die Haut an. Da solche physikalischen Zustände jedoch thermodynamisch instabil sind, sind solche Arzneiformen nicht lagerfähig, es findet innerhalb von Monaten und spätestens Jahren ein spontane, unvorhersehbare Ausfällung von Wirkstoffteilchen statt, so daß die Flußrate durch die Haut nach und nach auf Sättigungsflußniveau abfällt und damit ein großer Teil der initial vorhandenen therapeutischen Aktivität verloren geht.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines transdermalen therapeutischen Systems mit dem Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol, welches höhere Wirkstoffflüsse auf der Haut aufweist als dem Stand der Technik entsprechende Systeme mit dem gleichen Wirkstoff und das während der Lagerzeit (Verwendbarkeits- oder Aufbewahrungsfrist) vor Aktivitätsverlusten durch Rekristallisation (Wirkstoffausfällung) geschützt ist. Weiterhin betrifft die Aufgabe ein für dessen Herstellung geeignetes Verfahren.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß bei einem transdermalen therapeutischen System dadurch gelöst, daß mindestens eine der Matrixschichten und/oder die Klebschicht wasserfreies 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner Form enthält. Hierfür geeignete Herstellungsverfahren sind entsprechend den Merkmalen der Ansprüche 8 bis 10 vorgesehen.

17- $\beta$ -Estradiol liegt bei Raumtemperatur und gewöhnlicher relativer Luftfeuchtigkeit (20 bis 60% relativer Feuchte) nicht in einer der beiden bekannten kristallwasserfreien Modifikationen (I und II) vor, sondern als Semihydrat (Busetti u. Hospital, Acta Cryst. 1972, B28, 560). Wegen der schichtförmigen, über Wasserstoffbrücken stabilisierten Struktur und der Diffusionsdichtigkeit des Kristallverbundes läßt sich das Hydrat kurzzeitig unzersetzt bis zu Temperaturen von ca. 170°C erhitzen (Kuhnert-Brandstätter u. Winkler (1976) Scientia Pharmaceutica 44 (3), 177—190). Durch Mikronisieren kann 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrat jedoch auf dem Wege der Kristalloberflächenvergrößerung bereits bei ca. 120°C quantitativ in die wasserfreie Form umgewandelt werden. Nach unseren eigenen Beobachtungen findet bei langsamem Erwärmen (0,2 bis 1 K/min) und besonders feiner Ware die Umwandlung sogar bereits bei etwa 90°C statt.

Andererseits weist 17- $\beta$ -Estradiol mit geringer werdendem Wasserdampfpartialdruck höhere Löslichkeiten in einigen Polymeren, speziell auch Polyacrylaten auf (Beispiel 1). Da mit höherer Konzentration unter sonst gleichen Bedingungen der Diffusionsfluß durch die Haut nach dem Fickschen Gesetz zunimmt, ist eine solche Konzentrationssteigerung bei transdermalen therapeutischen Systemen sehr erwünscht. Leider reicht jedoch bereits das mit dem 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrat eingebrachte Wasser aus, um nach und nach ein erneutes Auskristallisieren als 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrat aus der Lösung auszulösen. (Kuhnert-Brandstätter u. Winkler (1976) Scientia Pharmaceutica 44(3), 177—190). Nach dem Auskristallisieren fällt mit der geringer werdenden Konzentration leider auch die Flußrate aus dem System an die Haut stark ab. Erfindungsgemäß wird daher durch sorgfältige Trocknung der schichtförmigen Bestandteile des transdermalen therapeutischen Systems sowohl eine wasserarme Matrix hergestellt, als auch z. B. durch Umwandlung aus Estradiol-Semihydrat eine thermodynamisch stabilisierende Phase aus wasserfrei-

em 17- $\beta$ -Estradiol eingebracht oder erzeugt. Da diese Form bei Raumtemperatur die energetisch instabilere ist, weist sie eine deutlich höhere Löslichkeit auf als das Semihydrat — es entsteht also eine gesättigte Lösung mit Bodenkörper bei gegenüber luftfeucht hergestellten Systemen deutlich erhöhter freier 17- $\beta$ -Estradiolkonzentration.

Selbstverständlich sind zur Stabilisierung dieser Eigenschaften absolut trockene Lagerbedingungen notwendig. Diese lassen sich durch gas- und feuchtigkeitsdichte Packmittel oder aber durch Einlegen von einem oder mehreren feuchtigkeitsabsorbierenden Körpern in das Packmittel gewährleisten.

Die vorstehend beschriebene erfindungsgemäße Verwendung von wasserfreiem Estradiol in kristalliner Form kann auf unterschiedliche Weise in einem TTS realisiert werden: Die einfachste Form ist ein einschichtiges Matrixsystem, dessen Matrix von ihrer Funktion her zugleich haftklebend ist und damit die Klebschicht überflüssig macht. Durch die in der Matrix enthaltenen Kristalle wird die erwünschte hohe freie Konzentration an Estradiol im Gleichgewicht zum kristallinen Anhydrat aufrechterhalten. Die Nachlieferung von Wirkstoff durch langsame Auflösung der Kristalle sorgt für gleichmäßige Wirkstoffabgabe aufgrund der konstanten thermodynamischen Aktivität.

Soll die direkte Berührung von der Haut mit Wirkstoffpartikeln vermieden werden, wird nur die (hautferne) Matrix mit 17- $\beta$ -Estradiol-Anhydrat-Kristallen ausgestattet und durch Kaschieren eine hautnahe Klebschicht, die frei von partikulärem Estradiol ist, aufgebracht.

Wird zwischen einer solchen Matrix und der Klebschicht eine für Estradiol schwer durchlässige Membran eingebracht, erreicht man eine stärker vom Pflaster als von der Haut gesteuerte Wirkstoffabgabe.

Da das Einbringen von suspendiertem, mikronisiertem Estradiol in den für Acrylsäureestercopolymeren üblichen Lösemittelgemischen (Ethanol, Ethylacetat, Methylthylketon etc.) wegen der hohen Löslichkeit hohen Substanzverbrauch bedeutet, kann auch die Verwendung von benzinlöslichen Polymeren, wie Polyisobutylen, besonders vorteilhaft sein.

Kennzeichnend für erfindungsgemäße transdermale therapeutische Systeme ist in jedem Falle die Anwesenheit von kristallinem, also partikulär vorhandenem Estradiol-Anhydrat. Dabei ist der genaue Anteil dieser pseudopolymorphen Erscheinungsform von Estradiol im System unerheblich; entscheidend für die Funktion ist lediglich die Anwesenheit von mindestens ein bis zwei Kristallen pro Quadratmillimeter, damit sich das System im Gleichgewicht mit wasserfrei kristallinem Estradiol befindet, und die Vorteile der erhöhten Wirkstoffabgabe aufweist.

Eine Identifizierung von erfindungsgemäßen TTS ist gegenüber Systemen nach dem Stand der Technik leicht möglich durch polarisationsmikroskopische Feststellung von Estradiol-Kristallen im TTS und die sich gleichzeitig nach Eintauchen in Wasser oder Pufferlösung zumindest zeitweise einstellende Übersättigung des umgebenden Mediums mit Estradiol.

Beschreibung der Abbildungen:

Fig. 1:

- 1 — Rückschicht aus Polyester
- 2 — Estradiol-Anhydrat (wasserfreies 17- $\beta$ -Estradiol)
- 3 — Matrix aus Styrol/Isopren/Styrol-Copolymer und Harz

mit gelöstem Wirkstoffanteil

- 4 — Siliconisierte Polyesterfolie als Schutzfolie

Fig. 2:

- 1 — Rückschicht aus Polyester
- 2 — Estradiol-Anhydrat (wasserfreies 17- $\beta$ -Estradiol)
- 3 — Acrylsäureestercopolymer mit gelöstem Wirkstoffanteil
- 4 — Siliconisierte Polyesterfolie als Schutzfolie

Fig. 3:

- 1 — Rückschicht aus Polyester
- 2 — Estradiol-Anhydrat (wasserfreies 17- $\beta$ -Estradiol)
- 3 — Acrylsäureestercopolymer mit gelöstem Wirkstoffanteil
- 4 — Siliconisierte Polyesterfolie als Schutzfolie
- 5 — EVA-Copolymer-Folie
- 6 — Acrylsäureestercopolymer als Klebschicht

Fig. 4:

- 1 — Rückschicht aus Polyester
- 2 — Estradiol-Anhydrat (wasserfreies 17- $\beta$ -Estradiol)
- 3 — Acrylsäureestercopolymer mit gelöstem Wirkstoffanteil
- 4 — Siliconisierte Polyesterfolie als Schutzfolie
- 5 — Polyisobutylen mit gelöstem Wirkstoffanteil
- 6 — Acrylsäureestercopolymer als Klebschicht

Die Erfindung wird im folgenden durch Beispiele veranschaulicht:

#### Beispiel 1

Zur Bestimmung der Beeinflussung der Löslichkeit von 17- $\beta$ -Estradiol durch verschiedene Wasserdampf-feuchten wurden zunächst die folgenden wirkstofffreien klebrigen Schichten herangezogen (Schichtdicke übereinstimmend ca. 80 Mikrometer):

- A. Acrylatpolymer 1 ohne Zusatz
- B. Acrylatpolymer 1 mit 12% (g/g) Ölsäure
- C. Acrylatpolymer 1 mit 5% Ethyllaurat
- D. Acrylatpolymer 2 ohne Zusatz
- E. Acrylatpolymer 3 ohne Zusatz
- F. Acrylatpolymer 4
- G. Acrylatpolymer 4 mit 10% Isopropylpalmitat
- H. Acrylatpolymer 5

1. Mischung aus 3 Gew.-Teilen  
Styrol/Isopren-Styrol-Blockcopolymer und  
7 Gew.-Teilen eines KolophoniumEsterharzes mit  
Erweichungstemperatur 85°C

Zum Test dient eine Testfolie aus Siliconkautschuk enthaltend 8 Gew.-% mikronisiertes 17- $\beta$ -Estradiol (Dicke 50 Mikrometer).

Legt man Stanzlinge (kreisförmig, 5 cm<sup>2</sup>) der vorstehenden Kunststoffolien auf je einen 10 cm<sup>2</sup>-Stanzling des Silicon-Suspensionsträgers luftblasenfrei so auf, daß 17- $\beta$ -Estradiol aus der Silikonkautschuk/Estradiol-Suspension in die Klebematrix einwandern kann, so wird der Anteil des 17- $\beta$ -Estradiols, der nach etwa zwei Wochen Lagerung in die aufgelegte Folie hineindiffundiert, im wesentlichen nur noch von der Sättigungslöslichkeit im Testpolymer bestimmt.

Diese wird folgendermaßen durch die experimentellen Umgebungsbedingungen verändert:

Die Muster werden mit der nötigen Feuchteregeleinrichtung (s. u.) in siegelfähigen Verbundpackstoff (Papier/Aluminium/Ethylenvinylacetat) eingeseigt und bei 21°/60% mindestens 10 Tage lang gelagert.

Feuchteregeleinrichtungen:

1.95% r. F.: eingelegter Streifen Vlies, getränkt mit Natriumhydrogenphosphatlösung, gesättigt

2.65% r. F.: eingelegter Streifen Vlies, getränkt mit Natriumnitritlösung, gesättigt

3.0% r. F.: ca. 10 Körnchen Blaugel, ca. 1 g

Es resultieren also 10  $\times$  3 = 30 Einzelmuster.

Unmittelbar vor der Messung ist der Siliconträger von den Mustern A-1 zu entfernen.

#### Messung

Alle 27 Proben werden in 100 ml 0,9%ige Kochsalzlösung enthaltende Schraubgläser gebracht und nach 5 h Gesamtdauer wird der Versuch unter Probenahme beendet.

Der Gehalt der Muster an Estradiol wird mittels HPLC mit UV-Detektion bestimmt und ergibt aus den Matrix-Stücken eluierte Estradiol-Gehalte von:

Rel. Feuchte	0% Estradiolgehalt	65%	95%
A	0,41%	0,24%	0,25%
B	0,38%	0,23%	0,19%
C	0,38%	0,20%	0,18%
D	0,42%	0,26%	0,26%
E	0,39%	0,30%	0,34%
F	0,30%	0,22%	0,20%
G	0,28%	0,15%	0,16%
H	0,54%	0,27%	0,32%
I	0,06%	0,03%	0,05%

Die Meßwerte zeigen eine überwiegend deutlich höhere Löslichkeit bei trockener Lagerung. Da die Lagerung relativ kurz dauerte, und kein wasserfreies, sondern Estradiol-Semihydrat verwendet wurde, ist davon auszugehen, daß die Löslichkeitssteigerung durch trockene Bedingungen noch weiter gesteigert werden kann.

#### Beispiel 2

##### Herstellung eines erfindungsgemäßen Systems

2,0 g 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrat, mikronisiert  
60,0 g Cariflex® TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer)

138,0 g Foral® 85 (thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten)

200,0 g Benzin (Siedebereich 80 bis 100°C)

werden bei Raumtemperatur in einem zylindrischen Glasgefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend auf einer kontinuierlich arbeitenden Beschichtungsanlage auf 100 Mikrometer dicke, siliconisierte Polyesterfolie so beschichtet, daß eine Schichtdicke von 100 g/m<sup>2</sup> (bezogen auf den lösemittelfreien Anteil) resultiert. Der Ausstrich wird jeweils 2,4 min lang bei 40°C, 60°C, 80°C und bei 120°C getrocknet. Sofort wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zukaschiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden transdermale Systeme von 16 cm<sup>2</sup> erhalten, die nach Beispiel 5 geprüft wurden.

#### Beispiel 3

##### Herstellung eines Systems nach dem Stand der Technik

2,0 g 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrat, mikronisiert

60,0 g Cariflex® TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer)

138,0 g Foral® 85 (thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten)

200,0 g Benzin (Siedebereich 80 bis 100°C)

werden bei Raumtemperatur in einem zylindrischen Glasgefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend auf einer kontinuierlich arbeitenden Beschichtungsanlage auf 100 Mikrometer dicke, siliconisierte Polyesterfolie so beschichtet, daß eine Schichtdicke von 100 g/m<sup>2</sup> (bezogen auf den lösemittelfreien Anteil) resultiert. Der Ausstrich wird jeweils 3,6 min lang bei 40°C und bei 60°C sowie 7,2 min bei 70°C getrocknet. Sofort wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zukaschiert). Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden transdermale Systeme von 16 cm<sup>2</sup> erhalten, die in Verbundpackstoff aus Papier/Aluminiumfolie/Heißsiegelschicht verpackt und mehr als zwei Wochen später nach Beispiel 5 geprüft wurden.

#### Beispiel 4

##### Prüfung der Freisetzung in vitro

Die Freisetzung der transdermalen therapeutischen Systeme wird nach der "paddle-over-disc"-Methode des US-amerikanischen Arzneibuchs (USP) bestimmt. Hierzu wird das zu messende TTS (16 cm<sup>2</sup>) bei 37°C mit 500 ml Pufferlösung (pH 7,4) überschichtet.

Während der Messung strömt ein Blattrührer mit 150 min<sup>-1</sup> das System konstant an. Nach 3,8 und 24 Stunden werden Proben der Pufferlösung entnommen und mit HPLC auf ihren Estradiolgehalt (bezogen auf Estradiol-Semihydrat) untersucht. Es wurden folgende

Ergebnisse erhalten:

TTS Nr. Systeme nach Beispiel 2	Freigesetzte Menge Estradiol (mg)			
	3h	8h	24h	
1	0,106	0,178	0,338	5
2	0,117	0,208	0,324	
3	0,109	0,190	0,328	
4	0,114	0,187	0,331	
Systeme nach Beispiel 3 (Vergleichsbeispiel nach dem Stand der Technik)				
1	0,077	0,119	0,179	15
2	0,076	0,128	0,183	
3	0,079	0,135	0,202	
4	0,072	0,122	0,183	

#### Beispiel 5

Prüfung der Permeation durch Tierhaut in vivo 20

In eine auf 37°C thermostatisierte Hauptpermeationszelle aus Glas mit 20 ml Akzeptorvolumen und 2,54 cm<sup>2</sup> freier Diffusionsfläche wird ein ausreichend großes Stück exzidierte haarlose Mäusehaut gespannt, das auf der Unterseite vom Akzeptormedium (Puffer pH 7,4) angeströmt wird und dessen Oberseite (Hornschicht) vorher mit dem zu prüfenden TTS beklebt wurde. 25

Nach 8 und nach 24 Stunden wird das Medium ausgetauscht und in diesem mit HPLC der Estradiolgehalt bestimmt. 30

Mehr als 2 Wochen vor der Messung wurde je ein TTS in einen Siegelbeutel enthaltend ca. 1 g vorgetrocknetes Silicagel umgepackt, um den Einfluß von Luftfeuchtigkeit während der Lagerung auszuschließen. 35

Es ergaben sich folgende Meßwerte (freigesetztes Estradiol in Mikrogramm pro cm<sup>2</sup>):

TTS gemäß	Zeit		Lagerung	
	8 Stunden	24 Stunden		
Beispiel 2	1,7	4,3	ohne	45
Beispiel 3 (Vergleich)	1,2	2,4	ohne	
Beispiel 2	1,8	4,8	mit	50
Beispiel 3 (Vergleich)	0,7	3,1	mit Trockenmittel	

Das den Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner Form enthaltende TTS unterscheidet sich von solchen den gleichen Wirkstoff in Form eines Semihydrates enthaltenden Präparaten auch dadurch, daß es bei der Lagerung vor Anwendung in einem gasdicht versiegelten Packmittel zusammen mit einem wasserentziehenden bzw. wasseraufnehmenden Mittel vorliegt. 55

#### Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System enthaltend den Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe, mit geschichtetem Aufbau auf einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht, einer oder mehrerer Matrixschichten und gegebenenfalls einer 65

Klebschicht, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Matrixschichten oder die Klebschicht wasserfreies 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner Form enthält.

2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, bestehend aus einer Matrixschicht und einer hautseitigen haftklebenden Klebschicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht wasserfreies 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner Form enthält, die Klebschicht dagegen frei von kristallinem 17- $\beta$ -Estradiol ist.

3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial der Klebschicht ein Acrylsäureestertercopolymer ist.

4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial mindestens einer der Matrixschichten Polyisobutylen ist.

5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial mindestens einer der Matrixschichten ein Acrylsäureestertercopolymer ist.

6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 3 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Acrylsäureestertercopolymer eine Löslichkeit für den Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol (wasserfrei) zwischen 0,4 und 3,0% (g/g) aufweist.

7. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend den Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner Form, dadurch gekennzeichnet, daß es in einem gasdicht versiegelten Packmittel zusammen mit einem wasserentziehenden bzw. wasseraufnehmenden Mittel vorliegt.

8. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zuerst eine Suspension von 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrat in einer Lösung, Dispersion oder Schmelze des Matrix-Grundmaterials bereitet und diese in Form einer Schicht auf ein folienförmiges Basismaterial aufgetragen und die Schicht getrocknet wird, und daß anschließend das so erhaltene Substrat auf 90 bis 175°C erhitzt und dabei eine Umwandlung des 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrates zu wasserfreiem 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner Form vorgenommen wird.

9. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zuerst eine Suspension von 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrat in einer Lösung, Dispersion oder Schmelze des Matrix- bzw. Klebschicht-Grundmaterials bereitet und diese in Form einer Schicht auf ein folienförmiges, vorzugsweise dehäsiert ausgerüstetes Basismaterial aufgetragen und die Schicht gegebenenfalls getrocknet, auf eine im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässige Rückschicht aufgelegt und durch Konturstanzen und Folienschnitt vereinzelt und in ein gasdicht versiegeltes Packmittel eingepackt wird, wobei dem Packmittel wasseraufnehmende Mittel hinzugefügt werden, und daß durch einen durch diese über einen längeren Zeitraum vorgenommenen Wasserentzug eine pseudopolymorphe Umwandlung von 17- $\beta$ -Estradiol-Semihydrat zu 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner, wasserfreier Form erfolgt.

10. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen  
therapeutischen Systems nach Anspruch 9, dadurch  
gekennzeichnet, daß die Umwandlung von 17- $\beta$ -E-  
stradiol-Semihydrat in 17- $\beta$ -Estradiol in kristalliner,  
wasserfreier Form innerhalb von höchstens einem 5  
Monat Vorlagerung vorgenommen wird.

---

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

---

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1:



Fig. 2:

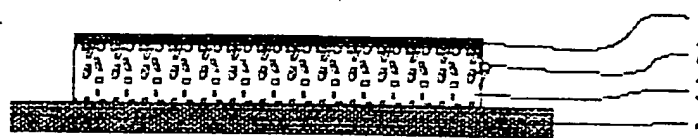


Fig. 3:

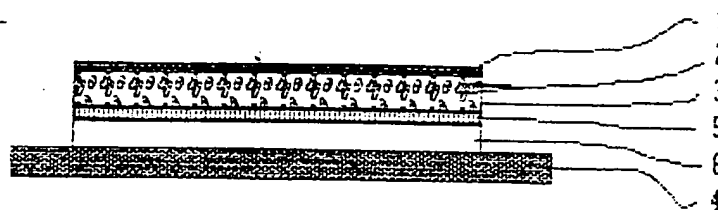


Fig. 4:

